



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ALTERAÇÕES ORAIS NA DOENÇA CELÍACA

Trabalho submetido por
Sara Martins Luís
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ALTERAÇÕES ORAIS NA DOENÇA CELÍACA

Trabalho submetido por
Sara Martins Luís
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Jorge Fonseca

Junho de 2016

Agradecimentos

Devo o meu profundo agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor Jorge Fonseca pelo modo como cordialmente me recebeu e, desde início, me apoiou e acompanhou ao longo desta última etapa do curso e, sempre que necessário, soube aconselhar e criticar.

Aos meus pais pelo apoio, compreensão e confiança.

Quero agradecer também aos meus colegas por tornarem toda a minha experiência neste curso mais leve e divertida, em especial há minha parceira de box, Raquel Raposo, Tiago Ferreira e Guilherme Minhota.

Quero agradecer aos meus colegas do CrossFit Odivelas que me acompanharam nesta etapa e me ajudaram a superar os meus medos, desafiaram-me e mostraram-me como posso ser aquilo que eu quiser! Em especial, agradeço ao Vasco, por me ensinar a resignificar todos os momentos e lembrar-me que todos os dias são um novo começo.

Obrigada!

Resumo

A doença celíaca caracteriza-se como uma reação ao glúten, uma proteína presente no trigo, centeio, cevada e aveia. A sua absorção pelo intestino delgado faz com que os seus produtos ativem o sistema imunitário, causando, em doentes celíacos, uma atrofia das vilosidades com consequente má absorção, algumas doenças sistêmicas e ainda alterações orais, como hipoplasia de esmalte, diminuição do fluxo salivar, estomatite aftosa recorrente, glossite atrófica e líquen plano. O tratamento reconhecido como eficaz e aplicado em todos os casos de doença celíaca é a isenção de glúten na dieta dos doentes, contudo, formas alternativas para o tratamento da doença estão em desenvolvimento. As alterações orais que se manifestam com uma frequência significativa nos estudos avaliados são a hipoplasia de esmalte e a estomatite aftosa recorrente, exigindo um conhecimento aprofundado aquando o diagnóstico da doença celíaca. O Médico Dentista deve manter-se sempre informado sobre qualquer alteração oral das mais diversas patologias, uma vez que podem ser os primeiros sinais de doença sistémica, identificando e tratando precocemente, dando uma maior qualidade de vida ao paciente.

Palavras-chave: doença celíaca, glúten, manifestações orais, hipoplasia de esmalte, estomatite aftosa recorrente.

Abstract

Celiac disease is characterized as a reaction to gluten, a protein found in wheat, rye, barley and oats. Its absorption in the small intestine makes their products activate the immune system resulting, in celiac patients, the atrophy of the villi and consequent malabsorption, some systemic diseases and also oral manifestations such as enamel defects, reduced salivary flow, recurrent aphthous stomatitis, atrophic glossitis and lichen planus. The most effective treatment and applied in all celiac disease cases is a gluten free diet. However, alternative treatments are being developed and tested. The most frequent and significant oral manifestations in the analyzed studies are enamel hypoplasia and recurrent aphthous stomatitis, requiring in-depth knowledge during the diagnosis of celiac disease. The dentist must know about any oral amendment from various pathologies, since that manifestations may be the first signs of systemic disease, to early identify and treat, giving to the patient a higher quality of life.

Keywords: celiac disease, gluten, oral manifestations, enamel hypoplasia, recurrent aphthous stomatitis.

Índice

Agradecimentos	3
Resumo	5
Abstract	7
Índice	9
Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas	13
Lista de Siglas	15
I – Introdução	17
1.1. DOENÇA CELÍACA.....	17
1.1.1. GLÚTEN	18
1.1.2. PREVALÊNCIA	19
1.1.3. ETIOPATOGENIA	20
1.1.4. FISIOPATOLOGIA	21
1.1.5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	22
1.1.6. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO	26
II - DESENVOLVIMENTO - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ORAIS NA DOENÇA CELÍACA	35

2.1. HIPOPLASIA DO ESMALTE	35
2.1.1. AMELOGÉNESE	35
2.1.2. HIPOPLASIA DE ESMALTE NA DOENÇA CELÍACA.....	37
2.2. ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE	43
2.3. CÁRIE DENTÁRIA.....	45
2.4. GLOSSITE ATRÓFICA	46
2.5. LÍQUEN PLANO	48
3. CONCLUSÃO	49
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

Índice de Figuras

Figura 1 - Imagem histológica das vilosidades intestinais atróficas	29
Figura 2 - Imagens de endoscopia do intestino. A imagem [A] representa uma parede intestinal com as vilosidades intactas. A imagem [B] representa a parede intestinal com as vilosidades atróficas..	29
Figura 3 - Grau I de Aine.....	38
Figura 4 - Grau I de Aine.....	38
Figura 6 - Grau IV de Aine.....	38
Figura 5 - Grau III de Aine.....	38
Figura 7 - Dorso da língua, apresentando zona atrófica	47

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de Marsh de lesões intestinais.....	30
Tabela 2- Defeitos de esmalte nos grupos pesquisados.....	42
Tabela 3 – Prevalência de ulcerações aftosas recorrentes	44

Lista de Siglas

AGA – Anti gliadina

ARA – Anti reticulina

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EMA – Anti endomisio

DC – Doença Celíaca

EAR – Estomatite Aftosa Recorrente

HLA – *Human Leukocyte Antigens*

IgA – Imunoglobulina A

IgM – Imunoglobulina M

tTG – Transglutaminase Tissular

I – Introdução

1.1. DOENÇA CELÍACA

Samuel Gee, terá desenvolvido, há cerca de 100 anos, a primeira descrição de Doença Celíaca (DC) denominando-a de “afeção celíaca” e relatando como sendo suas características a “indigestão crônica encontrada em pessoas de todas as idades, especialmente em crianças entre 1 e 5 anos” (Rivera, Assiri, & Guandalini, 2013).

Apenas durante a Segunda Guerra Mundial se começou a associar esta enteropatia ao consumo de cereais, sendo que foi neste período que Dicke (pediatra Holandês), observou o declínio da incidência do “sprue celíaco” aquando o racionamento de trigo. Posteriormente, quando foi reintroduzido o consumo de trigo na mesma população, fruto do auxílio alimentar Sueco verificou-se um aumento da incidência dos sintomas, confirmando que o trigo seria um dos principais fatores etiológicos da doença (Dicke, Weijers, & Van De Kamer, 1953).

Hoje em dia sabe-se que a DC é caracterizada por um processo autoimune, desencadeado pela ingestão de glúten, em indivíduos com predisposição para esta enteropatia, envolvendo a parede do intestino delgado, provocando a atrofia das vilosidades intestinais, com consequente má absorção de nutrientes e uma variedade de manifestações clínicas. O glúten está presente em cereais como cevada, centeio, trigo e malte, sendo estes alimentos altamente tóxicos em indivíduos que apresentam esta sensibilidade (Carlo Catassi et al., 2010; Kagnoff, 2006).

As proteínas do glúten, nomeadamente a α -gliadina são relativamente resistentes às enzimas digestivas e, como resultado, hidrolisadas em derivados peptídeos que podem levar à resposta imunológica em pacientes com doença celíaca. Tal não acontece quando temos um indivíduo saudável, em condições normais, em que esses peptídeos são absorvidos corretamente e, posteriormente, utilizados em diversas funções, pelo organismo (Carlo Catassi et al., 2010).

Os enterócitos, que compõem o epitélio intestinal, encontram-se unidos através de *tight junctions* que, num indivíduo saudável, se mantêm intactas, proporcionando a sua

impermeabilidade. Estas são altamente dinâmicas, abrindo e fechando, de acordo com o estímulo a que são sujeitas, seja de origem nutricional, humoral ou através de mediadores inflamatórios. Assim, a permeabilidade está alterada em indivíduos com DC, em que há a passagem de moléculas, através da abertura das *tight junctions*, nomeadamente da gliadina (principal agente tóxico) (Arrieta, Bistritz, & Meddings, 2006; Fasano, 2012). Em indivíduos celíacos, porções significativas de peptídeos de gliadina não são degradadas, provocando uma resposta alterada do sistema imunitário. Uma vez à superfície celular, os peptídeos sofrem ação da enzima transglutaminase tecidual (tTG), dando origem a resíduos de ácido glutâmico. O ácido glutâmico, por sua vez, liga-se a moléculas do complexo HLA (complexo principal de histocompatibilidade) e este será reconhecido pelas células T, fazendo que haja uma estimulação tanto da imunidade inata, como da adaptativa. A resposta do sistema imunitário do indivíduo acaba por se manifestar clinicamente como o colapso das vilosidades intestinais (Carlo Catassi et al., 2010; Kagnoff, 2006; Meresse, Ripoché, Heyman, & Cerf-Bensussan, 2009).

1.1.1. GLÚTEN

É comum referirmo-nos ao glúten como uma proteína constituinte dos cereais como trigo, cevada, centeio e aveia. O glúten do trigo é constituído por duas frações proteicas (prolaminas), a gliadina e a glutenina, estando a gliadina diretamente relacionada com a DC. A gliadina pode designar-se de várias formas, dependendo da sua mobilidade em eletroforese e com a sequência de aminoácidos, podendo ser alfa, beta, gama ou ómega, estando a toxicidade do glúten associada à gliadina- α (alfa) (Anderson, Degano, Godkin, Jewell, & Hill, 2000; Consensus & Statements, 2004). A digestão desta prolamina é feita pelo intestino delgado de forma ineficaz quando num indivíduo celíaco, sendo tóxicas (Kagnoff, 2006).

Existem outras prolaminas com uma composição semelhante à da gliadina, bem como semelhante nível de toxicidade para o doente celíaco, presentes no centeio (secalina), cevada (hordeína) e aveia (avenina) (Carlo Catassi et al., 2010). Contudo, vários estudos têm avaliado os níveis de toxicidade das prolaminas da aveia e constarem serem menos

tóxicas ou, em alguns casos, não tóxicas, tendo vindo a ser considerada segura a sua ingestão por parte de doentes celíacos. A aveia um cereal que gera controvérsia, dado o elevado risco de contaminação da aveia por outros cereais, sendo a aveia disponível no mercado frequentemente contaminada com trigo. Ainda assim, há autores que defendem a teoria de que é um alimento seguro, provando com estudos em doentes celíacos que a aveia não apresenta toxicidade em 95% dos sujeitos portadores desta enteropatia (Collin, 2005; Comino, De Lourdes Moreno, & Sousa, 2015; Pulido et al., 2009).

Atualmente, e segundo a Comissão do *Codex Alimentarius*, recomenda-se que sejam ingeridos, no máximo, 20 ppm (partes por milhão) de glúten (20mg /Kg) para os alimentos à base de ingredientes sem glúten e de 200 ppm (200mg /Kg) para os alimentos aos quais lhes foi retirado o glúten e que originalmente o continham, como o trigo, centeio, cevada e/ou aveia (Troncone, Ivarsson, Szajewska, & Mearin, 2008).

1.1.2. PREVALÊNCIA

Estima-se que a doença celíaca afeta 1% da população mundial, sendo que é em África que existe a maior prevalência (5,6%). Tal fato permanece sem explicação até à data mas alguns autores defendem que pode estar associado a alterações na dieta, bem como fatores genéticos, já que correspondem a populações com altos níveis de consanguinidade (Carlo Catassi, Gatti, & Lionetti, 2015).

Em Portugal, atualmente, estão diagnosticadas cerca de 10.000 celíacos, ao que a Associação Portuguesa de Celíacos manifesta o alerta de que é uma doença subdiagnosticada, levando à necessidade do rastreio precoce. O único estudo conduzido a nível nacional foi na região de Braga, que obteve uma prevalência de 1:134, do qual podemos estimar que 1 a 3% da população portuguesa seja celíaca. Assim, conclui-se que existem cerca de 70.000 a 100.000 portadores de DC por diagnosticar em Portugal (Antunes et al., 2002; Associação Portuguesa de Celíacos, n.d.).

1.1.3. ETIOPATOGENIA

Esta patologia, de carácter imunológico, é causada pela existência de um agente tóxico, presente no meio ambiente e afeta um indivíduo com predisposição genética para tal (Rubio-Tapia & Murray, 2011).

O processo incompleto de digestão do glúten origina porções pequenas, os oligopeptidos, os péptidos de gliadina, extremamente ricos em glutaminas e prolinas. Estes péptidos de gliadina, mais precisamente a porção α -gliadina, serão reconhecidos pelas células T (Anderson et al., 2000).

Estudos indicam que 20% dos familiares em primeiro grau dos doentes celíacos são afetados pela doença celíaca, levantando a questão da importância dos fatores genéticos associados à DC (Kupfer & Jabri, 2012).

Os fatores genéticos são de extrema importância na etiologia da DC. O sistema de Antígenos de Histocompatibilidade Humana (HLA) desempenha um papel chave nesta patologia, mais precisamente os alelos DQ2 e DQ8, específicos da doença celíaca (Megiorni & Pizzuti, 2012). Este sistema. Estes alelos apresentam uma elevada afinidade para os aminoácidos resultantes da desaminação da gliadina, através da ação da tTG (Molberg et al., 1998). A DC está associada ao HLA-DQ2 em 90 a 95% dos casos e com o HLA-DQ8 em apenas 5 a 10%. Contudo, estes haplotipos estão presentes em 40% da população. Existe uma maior predominância da molécula DQ2 na população mundial, à exceção da população Chinesa e Japonesa que só apresenta doentes Celíacos nos indivíduos DQ8 positivos. A maioria dos indivíduos portadores do HLA-DQ2, no entanto, não desenvolve a doença celíaca, sendo um teste positivo, para estes alelos, meramente indicativo e não definitivo para diagnóstico (Kupfer & Jabri, 2012; Molberg et al., 1998; Volta & Villanacci, 2011).

1.1.4. FISIOPATOLOGIA

Sendo multifatorial, como já foi descrita, a DC manifesta-se clinicamente com a interação entre o glúten e a predisposição do indivíduo e do seu sistema imunitário. Aquando dessa predisposição, o glúten e os seus derivados desencadeiam uma resposta imunitária que pode ser do tipo inata ou adaptativa, ou ambas. Esta resposta manifesta-se clinicamente como uma lesão da parede intestinal (Rivera et al., 2013).

As *tight junctions* presentes no epitélio intestinal, servem de barreira à passagem de macromoléculas, sendo de esperar que também desempenhem esse papel face à passagem do glúten. Esta barreira pode sofrer alterações, tornando-a vulnerável, em situações como infeções entéricas, cirurgias ou desregulação da zonulina (proteína que regula a abertura das *tight junctions*). Assim, havendo passagem facilitada, os péptidos do glúten são transportados até à lâmina própria e entra em contacto com as células que apresentam os antígenos. Quando na lâmina própria, os péptidos são modificados enzimaticamente pela Transglutaminase Tecidual (tTG), convertendo os péptidos em ácido glutâmico, tendo estes alta afinidade para as moléculas HLA DQ2 e DQ8 (Fasano, 2012).

Os macrófagos, células dendríticas e linfócitos B são células apresentadoras de antígeno que possuem as moléculas HLA DQ2 e HLA DQ8 para ativação dos linfócitos T *helper* (Compilato, Campisi, Pastore, & Carroccio, 2010). O glúten, associado as moléculas de HLA levam à indução de linfócitos T CD4+ pelas células apresentadoras de antígenos, havendo produção de citocinas do tipo Th1 e libertação de Interferão γ e diversas interleucinas (Anderson et al., 2000). A inflamação intestinal é o estado que resulta deste mecanismo, caracterizado pela infiltração por diversas células pró-inflamatórias, levando à hipertrofia das criptas e atrofia das vilosidades, causando a má absorção intestinal (Compilato et al., 2010).

1.1.5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A anamnese apresenta-se como fundamental, tendo de ser cuidadosamente realizada, bem como um exame físico detalhado, principalmente quando estamos perante uma sintomatologia clássica de doença celiaca. No entanto, o diagnóstico desta patologia não se consegue apenas pelas manifestações clínicas (Polanco & Argüelles martin, 1996).

Ao diagnóstico clínico, deve juntar-se a análise histopatológica do intestino delgado, bem como um diagnóstico serológico (C Catassi et al., 1994; Donat Aliaga, Polo Miquel, & Ribes-Koninckx, 2003). De referir é também o facto de alguns autores realçarem a importância dos sintomas manifestados na cavidade oral, quando a sua maior ocorrência é de extrema importância no diagnóstico da doença celiaca, sendo eles a hipoplasia do esmalte, úlceras e dor na língua (Rauen, Camilli, Back, & Moreira, 2005).

As manifestações clínicas da DC apresentam um espectro alargado, podendo levar a diagnósticos errados. Apesar de ser uma doença que está descrita como tendo um foco de inflamação intestinal, as manifestações podem ocorrer tanto a nível intestinal como extra-intestinal (Rubio-Tapia & Murray, 2011). Pode, ainda, manifestar-se de diferentes formas ao longo do tempo, podendo ser estas diferenças bastante significativas quando observamos crianças e adultos com DC, o que torna o seu diagnóstico mais desafiante (Feighery, 1999).

Podemos classificar os diferentes tipos clínicos da doença em DC clássica, DC atípica, DC silenciosa e ainda DC latente (Feighery, 1999).

A forma clássica manifesta-se normalmente na infância, logo após a introdução de glúten na alimentação. Aqui, existe uma presença marcada de sinais gastrointestinais, sendo os sintomas típicos da doença, como diarreia cónica, distensão abdominal e ainda défice no crescimento, bem como a atrofia das vilosidades intestinais (Heredia, Castro, & Palma, 2007; Rubio-Tapia & Murray, 2011).

Na DC atípica, há uma predominância de sintomas extra-gastrointestinais, sendo estes a infertilidade, anemia, osteoporose e a baixa estatura, resultando num diagnóstico positivo para DC usando em conjunto a serologia e biopsias positivas, uma vez que apresentam também atrofia das vilosidades intestinais (Feighery, 1999).

Quando falamos de DC silenciosa ou assintomática, apenas podemos contar com a resposta dos testes serológicos e biópsia intestinal para diagnóstico, uma vez que a doença não é acompanhada de sintomas clínicos. Tal como nas formas anteriormente descritas, existe atrofia das vilosidades intestinais ou uma hiperplasia da cripta. Podem existir sintomas como fadiga, sendo apenas identificados como consequência da doença celíaca após cessarem com a introdução de uma dieta sem glúten (Marine et al., 2009). É de grande importância referir que existe um risco de mortalidade, 4 vezes superior, quando comparado com a forma sintomática da DC, sendo fundamental a deteção precoce (Bai, Zeballos, Fried, & Corraza, 2013; Rostom, Murray, & Kagnoff, 2006).

A forma latente da DC, ao contrário do que verificamos nas restantes formas, os pacientes possuem uma mucosa intestinal normal e não apresentam sintomas clínicos. Aqui, o diagnóstico depende apenas dos resultados dos testes serológicos e HLA (Ferguson, Arranz, & O' Mahony, 1993; Heredia et al., 2007).

É necessário referir que a doença celíaca é apenas uma das possíveis reações ao glúten, sendo que este pode desencadear outro tipo de transtorno, como a alergia ao trigo e sensibilidade ao glúten. A alergia ao trigo apresenta-se como sendo uma reação imunológica, mediada por IgE e desencadeada pelas proteínas do trigo. Já os pacientes que apresentam uma sensibilidade ao glúten, esta caracteriza-se pelo aparecimento de sintomatologia como dermatite herpetiforme e ataxia por glúten, sem serologia ou alterações histológicas (Sapone et al., 2012).

Os sintomas relacionados com a DC dependem da gravidade da lesão da parede intestinal, contudo os mais frequentes são a diarreia, vómitos, perda de peso, distensão abdominal, anemias, diminuição da fertilidade, alterações do ciclo menstrual e desnutrição (Volta & Villanacci, 2011).

Na infância, os sintomas aparecem após a amamentação, quando se introduz novos alimentos na dieta, nomeadamente os cereais, começando desde então o início de uma série de sintomas como diarreia, distensão abdominal, fraqueza, anorexia, perda de massa muscular e irritabilidade. Já em adolescentes, a doença será identificada através de algum tipo de atraso no desenvolvimento, diarreia, anemias recorrentes e até deficit de atenção. No adulto há que considerar o diagnóstico de doença celíaca se este apresentar anemia, cansaço crónico inespecífico, osteopénia, disfunção hepática, disfunção neurológica e/ou endócrina (Volta & Villanacci, 2011).

Podem ser também observadas alterações extra-intestinais, incluindo a anemia ferropénica, aumento das transaminases, dermatite herpetiforme, neuropatia periférica e diminuição da densidade mineral óssea (Niewinski, 2008).

O rastreio serológico da doença celíaca encontra-se indicado na população sintomática, sendo possíveis portadores da doença, bem como familiares de 1º e 2º grau de doentes celíacos (Kagnoff, 2006). Além destes, existem outros grupos considerados de risco, como portadores de anemia ferropénica sem etiologia aparente, deficiências vitamínicas como ácido fólico, vitamina B12 e ferro, também sem etiologia aparente (Mathus-Vliegen et al., 2012).

Existe um risco acrescido em crianças com DC de serem portadoras de diabetes tipo 1, sendo também esta uma doença autoimune, com uma prevalência entre 1 a 16,4%. É de referir ainda que, pelo menos 10% dos pacientes com diagnóstico positivo para doença celíaca, virá a sofrer de diabetes tipo 1. A associação entre as doenças está relacionada pela partilha do mesmo HLA, sabendo-se também da possibilidade de estas duas patologias surgirem aquando a introdução precoce de alimentos que contêm glúten, sendo este um fator de risco para ambas as doenças (Jonas F. Ludvigsson, Ludvigsson, Ekbom, & Montgomery, 2006; Rewers, Liu, Simmons, Redondo, & Hoffenberg, 2004).

1.1.5.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existe todo um universo de patologias que apresentam alterações histológicas na parede intestinal, bem como outros sintomas característicos da DC sendo, por isso, importante descrevê-las e excluí-las aquando o diagnóstico.

De entre as situações clínicas que exigem diagnóstico diferencial de DC estão, a doença de Crohn, o *Sprue* tropical, a enterite por radiação, quimioterapia, enteropatia do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), giardíase, Síndrome de Zollinger-Ellison e enteropatia autoimune (Villous, Gwillim, & Bowyer, 2013).

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal que tem como sintomas clínicos a dor abdominal, diarreia e perda de peso, tal como se verifica na doença celíaca (Villous et al., 2013).

O *Sprue* tropical é descrito como uma condição de etiologia desconhecida, que acomete o intestino delgado, levando a que o paciente manifeste diarreia e mal absorção. Tem ocorrência, maioritariamente, após viagens a regiões tropicais como Caraíbas, sul da Índia e sudoeste Asiático. Histologicamente, apresenta-se com uma atrofia das vilosidades intestinais, tal como ocorre na DC (Nath, 2005).

O acometimento do sistema imunitário por parte do HIV, pode levar à ocorrência de diarreias crónicas, uma vez que o HIV provoca alterações na parede intestinal e, tal como na DC, há uma atrofia das vilosidades intestinais. A esta condição dá-se o nome de Enteropatia pelo HIV e dadas as semelhanças, é aconselhável despistar este diagnóstico para excluir a hipótese (Wang & Kotler, 2014).

Quando há uma diminuição do fluxo sanguíneo, este torna-se insuficiente e acaba por afetar, inevitavelmente, a parede intestinal. Estamos perante uma isquemia intestinal que, em situações de maior gravidade, pode acabar por comprometer a espessura da parede, podendo ser histologicamente semelhante à DC (Paolantonio & Dromain, 2014).

Quanto à Giardíase, esta é uma infeção provocada pelo protozoário *Giardia lamblia* que ocorre pela ingestão de água e alimentos contaminados por fezes, acometendo o intestino, sendo os principais sintomas a diarreia e cólicas abdominais (Paolantonio & Dromain, 2014).

O Síndrome de Zollinger-Ellison caracteriza-se pelo aumento da gastrina, com consequente aumento de produção de ácido clorídrico pelo estômago. Os sintomas associados a esta síndrome passam pela diarreia, dor abdominal e perda de peso (Paolantonio & Dromain, 2014).

A enteropatia autoimune é rara e ataca o sistema imunitário, principalmente determinadas células do intestino e, como a DC, apresenta um quadro de diarreia e alterações histológicas (Paolantonio & Dromain, 2014).

É necessário excluir estas afeções e/ou complicações no diagnóstico da DC, sempre que este se mostrar atípico.

1.1.6. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Para um diagnóstico preciso da doença celíaca, recorreremos a testes serológicos. Este passo no diagnóstico prende-se pelo fato de ser necessário selecionar os pacientes que devem ser submetidos a uma biópsia e para confirmar casos em que foi detetada uma enteropatia (Weile, Hansen, Hägerstrand, Hansen, & Krasilnikoff, 2000).

Vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de avaliar a sensibilidade e especificidade dos anticorpos antigliadina. Assim, duas classes de anticorpos têm sido analisadas, as imunoglobulinas G e A. Verificou-se que os marcadores IgG são mais sensíveis e os IgA são mais específicos, sendo que cerca de 2% dos pacientes com DC têm uma deficiência isolada de IgA, sendo o marcador de IgG de elevada importância, evitando falsos negativos (Schyum & Rumessen, 2013).

Os anticorpos antigliadina da classe IgG foram também encontrados em crianças que não têm doença celíaca, com doenças autoimunes (artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, sarcoidose, eczema atópico), intolerância a lactose, em pacientes com hepatopatias, etc. (Rostom et al., 2006).

Para além dos anticorpos antigliadina descritos, vários foram os auto anticorpos encontrados no soro de pacientes celíacos, que reagem com a parede intestinal. Assim, hoje em dia, são os marcadores sorológicos mais utilizados, sendo eles os anticorpos antireticulina (anti-ARA), antigliadina (anti-AGA), antiendomísio (anti-EMA) e Anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG).

A transglutaminase tecidual (tTG), pertencente à família das enzimas dependentes de cálcio, está amplamente distribuída no corpo humano e é secretada por diversos tipos de célula, sendo primariamente componente do compartimento intracelular, podendo ser excretada para o compartimento extracelular. A sua função não é ainda totalmente conhecida, no entanto, sabe-se que assume uma importante função no desenvolvimento e estabilidade da matriz extracelular. Esta enzima catalisa a ligação cruzada entre os resíduos de glutamina e de lisina em substratos proteicos. Sabe-se, então, que os anticorpos anti-tTG são de alta especificidade e sensibilidade nas várias fases da DC (Compilato et al., 2010; Dieterich et al., 1998; I. D. Hill et al., 2005).

O teste de pesquisa de anti-EMA tem um custo mais elevado do que o teste de pesquisa de anti-tTG, devido à especificidade de 100% que os anti-EMA detêm, contra os 91% dos

anti-tTG. Ainda assim, os anti-tTG apresentam uma sensibilidade de 97% contra os 94% dos anti-EMA (Volta & Villanacci, 2011).

Por norma, um doente celíaco não tratado, apresenta níveis de AGA elevados, contudo este não é um teste fidedigno, pela baixa sensibilidade e especificidade (Ivor D. Hill, 2005)

Atualmente, o teste de deteção dos níveis séricos do anti-tTG está avaliado como sendo o melhor e mais simples no diagnóstico da DC, tendo progressivamente vindo a substituir o teste anti-EMA. Tal especificidade é justificada pela resposta proliferativa de células T gliadina-específicas, aquando a desaminação da gliadina pela ação da transglutaminase tecidual (tTG), provocando uma inflamação da mucosa e ainda a ativação de células B em pacientes com HLA DQ2 e DQ8 (Kagnoff, 2006; Rostom et al., 2006).

Para a deteção do anti-tTG IgA, está indicado o método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), sendo bastante mais económico do que a imunofluorescência. Ainda assim, apresenta como desvantagem o facto de poder ter resultados positivos tanto para a DC, como outras patologias sistémicas ou gastrointestinais (Dieterich et al., 1998).

1.1.6.1. PARAMETROS SALIVARES

Apesar de não ser uma doença que afeta quantitativamente o fluxo salivar, tem um papel importante na sua composição. Aquando a avaliação dos valores de albumina, amílase, IgA e IgM, estes apresentam-se alterados (Lähteenoja, Mäki, Viander, Toivanen, & Syrjänen, 2000).

Alguns estudos avaliaram a capacidade de produção de anti corpos anti-EMA e anti-tTG pela mucosa oral (Carroccio et al., 2007; Condò, Costacurta, & Docimo, 2013). Num deles, foram avaliados 28 pacientes celíacos, sendo 15 adultos e 13 crianças. Dos 28 pacientes, 14 apresentavam a forma clássica da doença, 12 a atípica e 2 a forma assintomática. Foi ainda avaliado um grupo controlo, com 14 adultos com sintomatologia compatível com DC mas com os testes serológicos e biópsia intestinal negativos. Para avaliar a presença dos anticorpos, as amostras foram recolhidas da mucosa oral, bem como do duodeno. No grupo de pacientes diagnosticados com doença celíaca, a biópsia duodenal foi conclusiva e confirmou o diagnóstico pré-existente. Aquando a avaliação da

biopsia da mucosa oral, 15 pacientes apresentaram anti-EMA e 16 anti-tTG. Já no grupo controlo, todos os testes efetuados mostraram-se negativos para doença celíaca. Assim, a biopsia da mucosa oral mostra-se eficaz como teste complementar no diagnóstico da doença celíaca (Carroccio et al., 2007).

1.1.7. BIOPSIA INTESTINAL

A atrofia das vilosidades intestinais é uma das características da DC, sendo que, endoscopicamente, um intestino saudável possui pregas ao longo de todo o percurso (Kupfer & Jabri, 2012).

Para corroborar o diagnóstico, é fundamental a realização de uma biopsia intestinal, sempre que o teste serológico seja positivo e quando existe sintomatologia que nos leva a suspeitar de DC. Este exame é realizado através de endoscopia do intestino proximal e é um parâmetro que, juntamente com testes serológicos, constitui o *gold standard* do diagnóstico (Erriu et al., 2013; Mathus-Vliegen et al., 2012).

Realizada a biopsia intestinal, microscopicamente são observadas tipicamente as mesmas alterações, em doentes celíacos, como vilosidades atrofiadas (Figuras 1 e 2), hiperplasia das criptas, infiltrado mononuclear na lâmina própria, alterações epiteliais, incluindo anomalias estruturais nas células epiteliais e infiltração intraepitelial de linfócitos (Marsh, 1992). Estas características histológicas possuem estágios, consoante o grau da lesão estando relacionados com a variação do tempo de instalação da sensibilidade ao glúten, definidas por Marsh (Tabela 1) (Marsh, 1992).

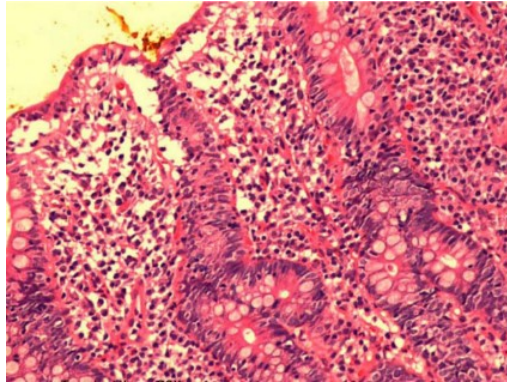


Figura 1 - Imagem histológica das vilosidades intestinais atróficas. Adaptado de C. Villous, E. C. Gwillim, and B. a Bowyer, “Intestinal Pseudo-Obstruction and Total Villous Atrophy of the Terminal Ileum : An Unusual Presentation of Untreated Celiac Disease. vol. 1, no. 1, pp. 22–24, 2013

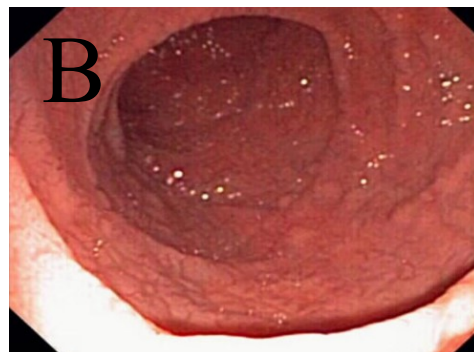
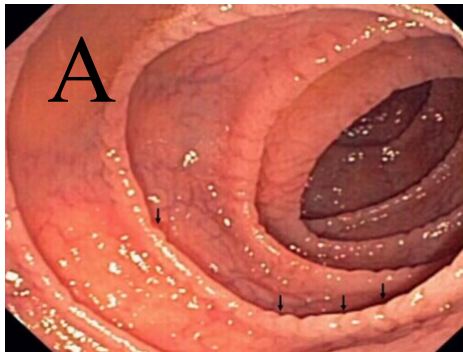


Figura 2 - Imagens de endoscopia do intestino. A imagem [A] representa uma parede intestinal com as vilosidades intactas. A imagem [B] representa a parede intestinal com as vilosidades atróficas. Adaptado de A. Rubio-Tapia and J. a. Murray, “Classification and Management of Refractory Celiac Disease,” *Gut*, vol. 59, no. 4, pp. 547–557, 2011.

Estágio 0	Mucosa pré-infiltrativa; 5% dos pacientes com DH apresentam biópsias da parede do intestino delgado aparentemente normais.
Estágio I	Aumento no número de linfócitos intraepiteliais (>30 por 100 enterócitos).
Estágio II	Hiperplasia de criptas. Além do aumento de linfócitos intraepiteliais, há aprofundamento das criptas.
Estágio III	Aqui já há a presença de vilosidades intestinais atrofiadas, sendo esta a DC clássica.
Estágio IV	Atrofia total das vilosidades intestinais. É considerada uma lesão terminal, acometendo indivíduos que não respondem ao tratamento da dieta livre de glúten.

Tabela 1 - Classificação de Marsh de lesões intestinais

É no estágio III que encontramos a morfologia clássica de DC, contudo não é diagnóstica da doença, podendo também ser vista na giardíase severa, algumas hipersensibilidades infantis a alimentos, na isquemia crônica do intestino delgado e outras imunodeficiências (Marsh, 1992).

Após realização da biópsia e, em caso de resultados positivos para DC, o tratamento deve ser instituído de imediato, sendo descartada uma segunda biópsia caso haja uma resposta satisfatória ao mesmo. Uma segunda biópsia poderá ser necessária se os testes serológicos forem inconclusivos ou quando a sintomatologia persiste quando se inicia uma dieta isenta de glúten (Carlo Catassi et al., 2010).

Este exame histológico nem sempre garante um correto diagnóstico, uma vez que é necessário obedecer a uma série de fatores como, o número de amostras, a sua qualidade, processamento e leitura das mesmas (Weile et al., 2000).

1.1.8. TRATAMENTO

Para a DC, o único tratamento eficaz é não farmacológico, fazendo-se através da privação do consumo de glúten, de forma permanente. Deverá ser feita uma alimentação equilibrada, garantido o aporte de todos os nutrientes necessários para o bom funcionamento do organismo (J. F. Ludvigsson & Green, 2011). Como tal, a dieta dos indivíduos celíacos compreende apenas arroz, leguminosas, gorduras, óleos, legumes, hortaliças, frutas, ovos, carnes, leite e derivados. Os alimentos contendo glúten podem ser substituídos pelo milho, arroz, batata e mandioca, sendo os únicos hidratos de carbono complexos que não contêm, garantidamente, o agente toxico (Niewinski, 2008).

Esta terapêutica visa a melhoria da mucosa gastrointestinal, sendo que a resposta clínica é rápida, havendo um impacto nos valores serológicos e uma melhoria franca dos sintomas gastrointestinais dentro de dias ou semanas (Sugai et al., 2010).

A adoção desta nova rotina deve ter lugar logo após o diagnóstico da doença e uma duração permanente, devendo os pacientes ser monitorizados pelos profissionais de saúde de gastroenterologia e pediatria. É necessário que o paciente seja reeducado e guiado, uma vez que existem muitos alimentos que, apesar de não conterem naturalmente glúten, podem sofrer de contaminação cruzada. O paciente deve ser informado de que existem produtos alimentares fabricados, em ambiente controlado, especificamente para doentes celíacos e que estes podem ser facilmente encontrados nas superfícies comerciais, estando bem identificados (Bai et al., 2013).

A qualidade de vida é substancialmente melhorada, dado o acompanhamento dos profissionais de saúde que ajudam a estabelecer um plano nutricional equilibrado, promovendo a normalização da parede intestinal, para que haja uma melhoria na absorção de nutrientes e, consequentemente, garantindo que este não venha a desenvolver alguma carência nutricional (Bai et al., 2013).

Os pacientes com doença celíaca demonstram um prognóstico favorável quando aderem à terapêutica de uma dieta sem glúten, contudo, existem poucos estudos relativamente ao prognóstico a longo prazo. Sabe-se, no entanto, que há um maior risco de malignidade em pacientes que seguem uma dieta normal ou com quantidade reduzida de glúten, quando comparado a pacientes que retiraram o glúten na totalidade da dieta, num estudo efetuado a 5 anos (Holmes, Prior, Lane, Pope, & Allan, 1989).

1.1.8.1. NOVAS TERAPÊUTICAS

Ao longo do tempo, foram estudadas alternativas terapêuticas à da dieta sem glúten ou tratamentos complementares, tendo sido muitas delas testadas *in vivo* mas que atualmente permanecem na fase de investigação (Piper, Gray, & Khosla, 2004; Shan, Marti, Sollid, Gray, & Khosla, 2004). Os estudos baseiam-se nos pontos fracos desta doença, sendo eles a resistência dos péptidos do glúten á degradação enzimática, absorção intestinal, o papel da imunidade inata e a desaminação pela tTG.

Foram, então, estudadas estratégias de suplementação que proporcionasse a hidrólise total do glúten, através da ingestão de enzimas, tendo sido avaliada a propil-endopeptidase , extraída da bactéria *Sphingomonas capsulata*. Esta suplementação tem o nome de ALV003, promovido pela *Alvine Pharmaceuticals*, onde foi realizado um ensaio clínico com 20 pacientes, divididos em 2 grupos, em que ambos se restringiram a uma dieta sem glúten. A única diferença entre os grupos era que num deles, teria sido administrado o ALV003 e no outro foi administrado um placebo. Os resultados foram satisfatórios tendo sido bem tolerada e sem efeitos secundários, passando agora pela fase 2, recentemente. A administração do ALV003 passou a ser diária, nos pacientes portadores de DC enquanto ao restante grupo foi administrado um placebo durante 6 semanas. A *Alvine Pharmaceuticals* reportou que o ALV003 atenua pequenas lesões na parede intestinal dos doentes celiacos, provocadas pelo glúten, comprovando a eficácia do tratamento. Atualmente, a *Alvine Pharmaceuticals* está na fase IIb deste ensaio clínico (Pyle et al., 2005; Siegel et al., 2012).

Também foi estudada a possibilidade de alterar a permeabilidade intestinal, estando esta aumentada na doença celiaca. Uma vez que a zonulina é a proteína responsável pela permeabilidade, foi colocada a hipótese de a inibir, utilizando uma toxina do *Vibrio Cholerae*. Iniciou-se a produção de um fármaco e numa primeira fase de testes, mostrou-se bem tolerada, diminuindo a permeabilidade intestinal, citocinas inflamatórias e sintomas gastrointestinais aquando da exposição ao glúten e, numa segunda fase de testes, verificou-se uma redução dos sintomas bem como dos Auto anticorpos (Freeman, 2013).

A tTG é de extrema importância no desenvolvimento da DC e intervir na sua atividade parece ser uma das abordagens promissoras para a resolução da doença. O bloqueio da ação da tTG diminui a desaminação do glúten e ainda reduz a resposta imunológica que leva a um controlo da atividade inflamatória da enzima. No entanto, existe um entrave que se relaciona com as restantes funções desempenhadas pela tTG, como a apoptose, a adesão celular e formação de colagénio, fazendo com que a sua inibição vá afetar outros mecanismos essenciais no corpo humano e não se limite apenas à parede intestinal (Lerner, 2010).

1.1.9. COMPLICAÇÕES

Quando falamos de complicações em DC, estamos a referir-nos aos casos em que a doença não é tratada, sendo mais frequentes em pacientes que não seguem o tratamento durante um longo período de tempo (Rostom et al., 2006).

Entre as complicações, destacam-se a doença celíaca refratária, a diabetes mellitus tipo 1, dermatite herpetiforme, diminuição da densidade mineral óssea, síndrome de down e ainda algumas com maior risco de malignidade, como sendo o carcinoma de células escamosas do esófago e orofaringe, adenocarcinoma do intestino delgado e linfoma não-Hodgkin, estando estas mais associadas a pacientes com DC, quando comparados com a população em geral (Rostom et al., 2006; Scaramuzza, Mantegazza, Bosetti, & Zuccotti, 2013; Tosun et al., 2012).

A doença celíaca refratária não é comum mas, quando acontece, este deve-se à ingestão involuntária de glúten. Esta condição caracteriza-se pela persistência dos sintomas clínicos, bem como alterações histológicas da parede intestinal, em pacientes tratados com uma dieta livre de glúten num período superior a um ano. A DC refratária pode ser apresentada em duas categorias, tipo I e tipo II, sendo que o tipo II apresenta uma expressão de um fenótipo de linfócitos T intraepiteliais com ausência de marcadores de superfície (CD3, CD4 e CD8) pela presença de mutações clonais. O tipo II caracteriza-se ainda pelo maior risco de desenvolver linfoma de células T, levando a um pior prognóstico. A DC refratária tipo I é tratada via administração de corticosteroides,

associados a imunossupressores, apresentando uma boa resposta com diminuição dos sintomas (Malamut et al., 2009).

Entre 15 a 25% dos doentes celíacos sofrem de dermatite herpetiforme, sendo esta considerada uma variante da DC. É uma condição caracterizada pela existência de erupções cutâneas, pruriginosa e papulovesicular. É uma das principais manifestações extraintestinais da doença celíaca, de carácter crónico e autoimune, podendo recidivar se o tratamento for descontinuado, ou seja, se o glúten for reintroduzido na dieta (Caproni, Antiga, Melani, & Fabbri, 2009). Os pacientes que apresentam dermatite herpetiforme muitas vezes não apresentam sintomas intestinais, contudo, é comum encontra-las (Bai et al., 2013; Villanacci, Ceppa, Tavani, Vindigni, & Volta, 2011).

Como referido, a redução da densidade mineral óssea é também comum em doentes celíacos, tanto em crianças como em adultos, pelo que deve ser determinada. Esta redução é mais acentuada nos doentes sintomáticos, havendo uma predisposição para fraturas (Bai et al., 2013).

Há uma forte evidência de que a DC não diagnosticada pode coexistir com a Diabetes Mellitus tipo 1 e ainda preceder a mesma, sendo esta afirmação corroborada em estudos que comprovam que indivíduos celíacos, com diagnóstico e tratamento precoce, durante a infância, apresentavam uma menor taxa de Diabetes Mellitus tipo 1 do que os que apenas teriam sido diagnosticados e tratados mais tarde (Ouaka-Kchaou et al., 2008).

O linfoma tem sido associado à DC e é uma complicação grave, contudo o risco do aparecimento desta patologia maligna é baixo. Deve ser considerado o diagnóstico desta patologia em pacientes que apresentam sintomas recorrentes de má absorção intestinal, febre, dor abdominal e perda de peso. Quando realizada a endoscopia, esta deve apresentar uma massa ulcerada irregular, acompanhada de necrose e estenose, nas paredes intestinais (Rostom et al., 2006).

II - DESENVOLVIMENTO - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ORAIS NA DOENÇA CELÍACA

2.1. HIPOPLASIA DO ESMALTE

2.1.1. AMELOGÉNESE

O processo de desenvolvimento do órgão dentário é complexo e, durante o período de formação de esmalte, vários fatores podem induzir alterações quantitativas e/ou qualitativas nessa estrutura, que é uma das mais importantes do dente, tanto por razões estéticas como funcionais (Avşar & Kalayci, 2008).

A amelogénese corresponde ao período de formação do esmalte e, por isso, é um bom marcador para algumas doenças sistémicas, pois regista os eventos metabólicos e fisiológicos no decorrer da sua formação. Para obter uma avaliação dos defeitos de esmalte, é necessário ter um conhecimento aprofundado sobre o desenvolvimento deste órgão (Fincham, Moradian-Oldak, & Simmer, 1999).

Os ameloblastos, responsáveis pela formação do esmalte, encontram-se em várias regiões, no epitélio interno do esmalte, e estão em estágios de formação distintos. Contudo, quando a formação do esmalte fica completa, todos os ameloblastos se encontram no mesmo estágio, tendo completado um ciclo vital (Simmer & Hu, 2001).

Podemos identificar cinco estágios principais na amelogénese, sendo estes: pré-secretor, secretor, transição, maturação e pós-maturação (Hu, Chun, Al Hazzazzi, & Simmer, 2007; Simmer & Hu, 2001).

No primeiro estágio há uma diferenciação das células do epitélio interno do esmalte em ameloblastos, sendo que no fim do estágio pré-secretor da amelogénese, a fase de citodiferenciação está completa. Nesta fase de desenvolvimento, é importante referir que

a formação de dentina, encontra-se num estágio diferente, em níveis diferentes do dente que se está a desenvolver (Hu et al., 2007; Simmer & Hu, 2001).

A fase secretora corresponde à formação da camada de matriz de esmalte, com a aglomeração dos ameloblastos, em rede. Dentro desta matriz orgânica, o cristal hidroxiapatite inicial do esmalte aparece de imediato, antes da matriz atingir os 50 nm de espessura, sendo os primeiros cristais formados muito finos. Durante o desenvolvimento, estes cristais são vistos alinhados perpendicularmente à superfície distal do ameloblasto, que é representativo do início do processo de mineralização. O fim desta fase dá-se quando toda a espessura da matriz de esmalte for depositada (Hu et al., 2007; Simmer & Hu, 2001).

No estágio transicional dá-se a passagem da forma secretora para a forma de maturação dos ameloblastos e, aqui, o número de ameloblastos é reduzido para metade, pelo processo de apoptose. O esmalte recém-formado vai apresentar na sua constituição 65% de água, 20% de material orgânico e 15% de cristais inorgânicos de hidroxiapatite (Hu et al., 2007; Simmer & Hu, 2001).

Quando finalmente a espessura do esmalte estiver formada e a sua estrutura completa, os cristais de esmalte aumentam em largura e espessura, pela redução do espaço entre os cristais. Dá-se, então, a maturação, onde se verifica perda de água e proteína de esmalte, a amelogenina, bem como uma adição de iões cálcio e fósforo. Durante este processo de maturação, o esmalte que inicialmente terá sido depositado como um tecido aquoso, será mineralizado, acabando como o único material biológico duro no corpo humano isento de remodelação, sendo que qualquer alteração na sua estrutura durante o seu desenvolvimento, terá uma consequência permanente e visível (Hu et al., 2007; Simmer & Hu, 2001).

Após a maturação, os ameloblastos tornam-se achatados e, aquando a erupção na cavidade oral, o dente sofre de um processo de mineralização através da interação com a saliva, podendo este fenómeno ser chamado de maturação pós-eruptiva (Hu et al., 2007; Simmer & Hu, 2001).

A mineralização dentária, ou seja, quando se dá a precipitação de sais minerais (cálcio e fósforo), na dentição decídua começa entre a 14^a e 18^a semana de vida intrauterina, sendo os incisivos centrais os primeiros, e os segundos molares os últimos. Já na dentição permanente, os dentes iniciam a sua mineralização no momento em que o indivíduo nasce, e os primeiros a iniciar este processo são os primeiros molares permanentes, nos primeiros

meses de vida até aos cinco anos de idade. O encerramento do ápex dá-se, aproximadamente, três anos e meio após a sua erupção na cavidade oral, completando, assim, a sua formação radicular (Ruiz, Santana, Traconis, & Herrera, 2014).

Quando falamos de defeitos de esmalte, estes refletem um distúrbio ocorrido durante um dos estágios da amelogenese, sendo apenas os dentes em processo de formação, no momento desse distúrbio, os que serão afetados (Ruiz et al., 2014).

Aquando da sua ocorrência, os defeitos de esmalte manifestam-se precocemente entre o terceiro e sexto mês de vida extrauterina, com pequenas bandas horizontais, manchas opacas localizadas, caracteristicamente bilaterais e simétricas. Estes defeitos estão localizados particularmente na coroa em desenvolvimento, afetando, por ordem cronológica, na dentição decídua: primeiros molares, caninos e segundos molares e na dentição definitiva: primeiro molar, incisivos centrais, caninos, incisivos laterais, primeiro e segundo pré-molar (Aine, Mäki, Collin, & Keyriläinen, 1990; Priovolou, Vandas, & Papagiannoulis, 2004).

2.1.2. HIPOPLASIA DE ESMALTE NA DOENÇA CELÍACA

O esmalte é considerado um bom marcador de doenças sistémicas, bem como a utilização de alguns fármacos, tal como o flúor e as tetraciclina. A sensibilidade extrema dos ameloblastos, células que dão origem a este tecido, a estímulos locais e sistémicos, provoca alterações na formação de esmalte, o que resulta numa hipomineralização hipoplásica (El-Hodhod, El-Agouza, Abdel-Al, Kabil, & Bayomi, 2012).

Os defeitos de esmalte associados à doença celíaca foram pela primeira vez relatados em crianças por Aine, que criou uma classificação específica para esta condição. Aine descreve quatro graus de defeitos de esmalte, sendo o Grau I correspondente a uma hipomineralização, caracterizada por alterações ligeiras na cor do esmalte, com opacidades de coloração amarela ou castanha (Figura 3), o Grau II corresponde a uma superfície de esmalte áspera e visualmente apresenta estrias horizontais ou hipoplasia ligeira (Figura 4), já no Grau III descreve a observação de uma coloração mais marcada, bem como uma superfície de esmalte com grandes defeitos, estrias profundas e amplas fossetas verticais (Figura 5) e, por ultimo, o Grau IV, em que existe uma acentuada

diminuição na espessura do esmalte, com lesões bem delimitadas e uma alteração de cor exacerbada (Figura 6) (Aine et al., 1990).



Figura 3 - Grau I de Aine. Adaptada de M. Rashid, M. Zarkadas, A. Anca, and H. Limeback, "Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists.," J. Mich. Dent. Assoc., vol. 93, no. 10, pp. 42-6, 2011



Figura 4 - Grau II de Aine. Adaptada de M. Rashid, M. Zarkadas, A. Anca, and H. Limeback, "Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists.," J. Mich. Dent. Assoc., vol. 93, no. 10, pp. 42-6, 2011



Figura 6 - Grau III de Aine. Adaptada de M. Rashid, M. Zarkadas, A. Anca, and H. Limeback, "Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists.," J. Mich. Dent. Assoc., vol. 93, no. 10, pp. 42-6, 2011.



Figura 5 - Grau IV de Aine. Adaptada de G. Campisi, C. Di Liberto, G. Iacono, D. Compilato, L. Di Prima, F. Calvino, V. Di Marco, L. Lo Muzio, C. Sferrazza, C. Scalici, a. Crax, and a. Carroccio, "Oral pathology in untreated coeliac disease," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 26, no. 11-12, pp. 1529-1536, 2007.

Os defeitos de esmalte devem ser detetáveis nos quatro quadrantes dentários, simétrica e cronologicamente. Os restantes defeitos, como hipoplasias, opacidades e descolorações que não se encontram simétrica e cronologicamente nos quatro quadrantes, são considerados inespecíficos (Wierink, Van Diermen, Aartman, & Heymans, 2007).

A hipoplasia do esmalte pode ser explicada por dois mecanismos: hipocalcémia (baixas concentrações de cálcio durante a formação do esmalte) ou, mais comumente, uma condição genética que leva a uma reação autoimune específica em resposta à ingestão de glúten, uma vez que estas alterações de esmalte não se observam nos períodos antes da sua ingestão (Avşar & Kalayci, 2008). Estudos apontam que a ingestão de glúten e as suas consequências são responsáveis pelos defeitos de esmalte em crianças portadoras da doença celíaca, em muitos países (Aine et al., 1990; Priovolou et al., 2004). A grande incidência dos defeitos de esmalte constitui uma pista fundamental na identificação clínica da doença.

Os defeitos de esmalte apresentam-se como sendo um fator associado à doença celíaca, assim o afirma a *The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Estes defeitos são caracterizados maioritariamente por irregularidades e defeitos na superfície do esmalte, bem como perda total de esmalte. Defeitos estes que são considerados muito específicos na doença celíaca se estiverem distribuídos em todos os quadrantes na dentição definitiva (Bossu, Bartoli, Orsini, Luppino, & Polimeni, 2007; I. D. Hill et al., 2005).

Os dentes mais afetados pela hipoplasia de esmalte são os primeiros molares e os incisivos permanentes, uma vez que estão em processo de mineralização aquando a introdução do glúten na dieta, que começa por volta dos 2 anos de idade, ou seja, quando doença celíaca entra no seu estado ativo. Já os caninos e os pré-molares são menos afetados, já que a sua mineralização começa mais tarde, quando a doença celíaca já está controlada. Aqui, temos um bom indicativo sobre quando a doença celíaca terá, habitualmente, sido diagnosticada, uma vez que se estivermos perante hipoplasia de esmalte em caninos e pré-molares, houve um atraso no diagnóstico (Avşar & Kalayci, 2008; Costacurta, Maturo, Bartolino, & Docimo, 2010). Contudo, estudos relatam que as causas dos efeitos de esmalte, em doentes celíacos não são específicas, sendo que as alterações no esmalte poderiam estar associadas a hipocalcemia, decorrente da doença, predisposição genética

ou ser uma reação autoimune no órgão de esmalte durante a odontogênese (Erriu et al., 2013).

Segundo outros autores, não existe qualquer associação entre defeitos de esmalte e a doença celíaca, havendo alguma controvérsia (Bossu et al., 2007; Priovolou et al., 2004; Procaccini et al., 2007). No entanto, a Academia Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, sustenta que existem fortes evidências relativamente aos defeitos de esmalte nestes pacientes, mesmo quando se apresentam de forma assintomática, com estudos reveladores de uma taxa significativa de pacientes celíacos com esta manifestação (Tabela 1) (I. D. Hill et al., 2005).

Um estudo envolvendo indivíduos celíacos demonstrou que 83% dos pacientes não foram diagnosticados antes dos dois anos de idade, uma vez que 39,5% dos caninos e 23,7% dos pré-molares manifestaram hipoplasia de esmalte (Avşar & Kalayci, 2008). Em contrapartida, num estudo com 300 doentes celíacos, o diagnóstico da doença, em grande parte dos casos, foi feito precocemente, com 9% dos caninos e 15% dos pré-molares afetados (Costacurta et al., 2010).

Aguirre et al. estudaram os defeitos de esmalte na doença celíaca, com uma amostra de 137 celíacos, sendo estes comparados a um grupo de controlo de 52 pacientes. Verificou que os defeitos de esmalte estavam presentes em 52,5% dos doentes, contra os 42,3% do grupo de controlo. Também foram classificados os defeitos de esmalte quanto ao Grau, segundo a classificação de Aine, sendo que, dos 137 doentes celíacos, 32 apresentaram defeitos de Grau I, 16 de Grau II, 3 de Grau III e apenas 1 doente apresentou o Grau IV (JM, R, D, & JC, 1997).

Outro estudo, conduzido por Campisi et al. selecionou um grupo de 197 doentes celíacos, com base em testes serológicos positivos de anti-tTG e anti-EMA, bem como biopsia intestinal positiva. Foi também utilizado um grupo de controlo com 413 indivíduos. Concluíram que do grupo de doentes celíacos, 23% apresentava defeitos de esmalte. Já o grupo de controlo apenas 9% apresentavam tais características (Campisi et al., 2007). Avsar estudou um grupo de 64 doentes celíacos e 64 indivíduos saudáveis, com o objetivo de avaliar o índice de lesão de cárie, bem como os defeitos de esmalte. Este estudo revelou que dos 64 pacientes, 42,2% apresentavam defeitos de esmalte, em comparação aos 9,4% do grupo de controlo, sendo que, de forma geral, o grupo celíaco apresentou defeitos de esmalte em 59,4% dos casos e o grupo controlo apresentou 31,2%. O defeito de Grau I

foi o de maior ocorrência nos dois grupos, acometendo 20,3% dos pacientes celíacos e 6,3% do grupo controle (Avşar & Kalayci, 2008).

Um dos grandes estudos feitos até hoje neste campo, com o objetivo de avaliar as alterações orais da doença celíaca, comparou 300 doentes celíacos com 300 indivíduos saudáveis. Demonstrou que em 33% dos doentes celíacos estava presente hipoplasia de esmalte, contra 11% do grupo de indivíduos saudáveis. Os defeitos de esmalte, em 60% dos doentes celíacos, apresentavam-se presentes em todas as hemi-arcadas e eram simétricos e cronologicamente idênticos. Já o grupo de indivíduos saudáveis, apenas 15% apresentou defeitos de esmalte (Costacurta et al., 2010).

Em 2012, Carvalho realizou um estudo com 52 doentes celíacos e 52 não celíacos, observando-se uma incidência de 52,7% de defeitos de esmalte no grupo de doentes celíacos. Já o grupo de controle apresentou uma incidência de apenas 13,46% (F, 2012). Mais tarde, em 2013, Erriu et al. avaliaram 44 doentes celíacos, dos quais 38,6% apresentaram defeitos de esmalte (Erriu et al., 2013).

Autor	N Celíacos	N Controle	Grupo Celíacos	Grupo Controle
Aguirre, et al.(JM et al., 1997)	137	52	52,5%	42,3%
Campisi, et al.(Campisi et al., 2007)	197	413	23%	9%
Avsar, et al.(Avşar & Kalayci, 2008)	64	64	42,2%	9,4%
Costacurta, et al.(Costacurta et al., 2010)	300	300	33%	11%
Carvalho(F, 2012)	52	52	52,7%	13,46%
Erriu, et al.(Erriu et al., 2013)	44	-	38,6%	-

Tabela 2- Defeitos de esmalte nos grupos pesquisados

2.2. ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma manifestação muito comum na mucosa oral, sendo caracterizada por úlceras dolorosas que se apresentam de forma circular ou ovoide e um halo eritematoso (Compilato et al., 2010). Pode manifestar-se em qualquer idade e género, tendo uma maior prevalência entre crianças, adolescentes e indivíduos do sexo feminino (Sedghizadeh, Shuler, Allen, Beck, & Kalmar, 2002).

Está, geralmente, associada a trauma local, tabagismo, estado psicológico, ciclo menstrual, bactérias, vírus, fatores genéticos, deficiências por malabsorção de ferro, folatos e vitamina B12, enteropatia glúten-sensível, entre outros (Field & Allan, 2003).

Quando estamos perante uma criança que manifesta frequentemente sinais de estomatite aftosa, existe a probabilidade de esta ser celíaca e deverá ser estudada nesse sentido (Disease, 2014; Rashid, Zarkadas, Anca, & Limeback, 2011). Sabe-se que o haplotipo do HLA-DRW10 e DQW1 pode predispor os pacientes com enteropatia glúten-sensível a ter EAR e alguns pacientes com EAR, mesmo sem ter evidência clínica ou histopatológica desta enteropatia, podem ter uma boa resposta a uma dieta sem glúten (Field & Allan, 2003). As probabilidades acabam por ser confirmadas em vários estudos, relacionados com a estomatite aftosa como manifestação clínica da doença celíaca, em que apresentam valores significativos, como descrito na Tabela 2.

Autor	N Celíacos	N Controle	Grupo Celíacos	Grupo Controle
Campisi, et al.(Campisi et al., 2007)	197	413	19%	1%
Ertekin, et al.(Tosun et al., 2012)	81	20	48,1%	5%
Costacurta, et al.(Costacurta et al., 2010)	300	300	8,3%	3%
Carvalho(F, 2012)	52	52	40,38%	17,31%
Acar, et al.(Acar et al., 2012)	35	35	37,1%	11,4%

Tabela 3 – Prevalência de ulcerações aftosas recorrentes

Indo contra os estudos apresentados, existe um, composto por uma amostra de 82 pessoas, com historial clínico de estomatite aftosa recorrente, sendo que apenas 1 foi diagnosticada com doença celíaca. Neste mesmo estudo, 80,5% dos pacientes, além de apresentarem ulcerações aftosas, relataram sofrer de refluxo gástrico, cujas manifestações orais passam pelo aparecimento de lesões aftosas. Já um estudo, composto por 61 pacientes diagnosticados tanto com doença celíaca como estomatite aftosa recorrente, foram comparados com um grupo de controlo de igual número, não tendo sido encontradas diferenças significativas (Sedghizadeh et al., 2002).

Outro estudo sugere também que 5% dos pacientes com estomatite aftosa recorrente estão em risco para desenvolver enteropatia glúten-sensível, sendo que nem sempre apresentam sintomas gastrointestinais ou outras características clínicas. Regra geral, apresentam

deficiência em folatos e ainda anticorpos Ig A anti-transglutimanase ou anti-corpos anti-gliadina. Mesmo sem evidência clínica ou histopatológica, os pacientes têm uma melhoria significativa e, em alguns casos, desaparecimento total, da lesão aftosa com a introdução de uma dieta isenta de glúten (Compilato et al., 2010; Strassler, 2015).

É de referir que, por norma, os pacientes celíacos ingerem pouco amido, o que leva a uma produção insignificante ou inexistente de uma enzima, a amilase salivar. As lesões aftosas, em doentes celíacos, podem ser explicadas por tal fato, já que o microrganismo responsável pela sua causa é regulado pela amilase. Sabe-se ainda que existe a passagem facilitada de *Streptococcus* alfa-hemolíticos, proporcionada por uma mucosa oral mais fina, característica dos doentes celíacos, causando lesões aftosas (Aydemir, Tekin, Aktunç, Numanoğlu, & Ustündağ, 2004; Preeti, Magesh, Rajkumar, & Karthik, 2011).

Existem casos isolados de estomatite aftosa recorrente que, após biópsia e testes serológicos, se revelaram positivas para doença celíaca e, assim que os pacientes iniciaram uma dieta isenta de glúten, essas manifestações cessaram (da Silva et al., 2010).

2.3. CÁRIE DENTÁRIA

Está aceite e estabelecido que a cárie dentária apresenta-se como uma doença multifatorial, infecciosa, transmissível e dependente da dieta e que leva a uma desmineralização das estruturas dentárias. Esta definição faz com que a compreensão destas lesões seja desafiante (Caufield, Li, & Dasanayake, 2005; Fejerskov, 1997).

Um estudo revelou que a lesão de cárie é encontrada, de forma significativa, tanto na dentição decídua como permanente, em 300 indivíduos celíacos, quando comparados a um grupo de controlo, de igual número. Os autores ressaltam que a lesão de cárie não é considerada uma manifestação da doença celíaca, mas sim uma consequência das condições causadas pela doença, como a fragilidade do esmalte, previamente referida, bem como alterações da secreção salivar (Costacurta et al., 2010). Estes resultados contrastam com estudos onde se constatou que indivíduos diagnosticados com doença celíaca apresentam um menor número de lesões de cárie, quando comparados com indivíduos sãos, levando também a suspeitar-se que a dieta restrita e cuidado redobrado

da higiene oral, por parte do paciente com doença celíaca, contribua para tal. Num desses estudos, conduzido por Costacurta et al., foram comparados 35 indivíduos, celíacos e não celíacos, na avaliação de lesão de cárie, não tendo sido encontradas diferenças significativas. A presença de *streptococcus mutans* foi baixa em 17 pacientes celíacos, já no grupo de não celíacos a prevalência foi de 5. Já a prevalência de *Lactobacillus* foi igualmente baixa nos pacientes celíacos, contra 12 indivíduos não celíacos (Costacurta et al., 2010; da Silva et al., 2010).

2.4. GLOSSITE ATRÓFICA

Algumas alterações que se manifestam na língua podem indicar algum distúrbio sistémico ou até mesmo formas iniciais de patologias locais graves, como carcinomas (Byrd, Bruce, & Rogers, 2003). A manifestação mais comum na língua, resultante de disfunções sistémicas são a glossite romboide mediana, glossite atrófica, língua fissurada, língua geográfica, enquanto as manifestações de doenças locais são papilomas, língua pilosa, leucoplasia e possível evolução maligna das mesmas (Reamy, Derby, & Bunt, 2010).

A glossite atrófica é uma condição que se caracteriza pela atrofia das papilas da língua, em conjunto com um quadro de inflamação crónica local, sendo uma manifestação que surge em várias patologias e o seu diagnóstico é feito quando mais de 50% da língua tem um aspeto sedoso e brilhante, proporcionado pela ausência de papilas filiformes, presentes em línguas consideradas normais (figura 7).

É uma doença comumente associada a amiloidose, irritação por químicos, reação secundária a um medicamento, candidíase, deficiências nutricionais, anemia perniciosa, malnutrição, sarcoidose, síndrome de Sjögren, e outros (Byrd et al., 2003; Freire & Carvalho, 2012; Pastore et al., 2008; Reamy et al., 2010). Assim, sendo sinal clínico de muitas patologias, a identificação da sua etiologia torna-se desafiante e vários estudos são necessários antes de um diagnóstico definitivo. Também por esse motivo, muitas vezes, a etiologia permanece uma incógnita até que outras manifestações surjam para se concluir o diagnóstico (Byrd et al., 2003).

Pode estar presente no indivíduo celíaco e sabe-se que é recorrente vê-la relacionada com uma malnutrição, sendo um dos sinais clínicos de distúrbios alimentares (Bøhmer & Mowé, 2000; da Silva et al., 2010; Gonçalves, Bezerra Júnior, & Cruz, 2010; Philip et al., 2012).



Figura 7 - Dorso da língua, apresentando zona atrófica. Adaptada de L. Pastore, L. Lo Muzio, and R. Serpico, “Atrophic glossitis leading to the diagnosis of celiac disease.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 24, p. 2547, 2007.

Um caso clínico isolado foi descrito, com um paciente de 33 anos de idade, não diagnosticado com doença celíaca mas com queixas de ardor e atrofia do dorso da língua e ainda relatou episódios de diarreia ocasionais. Foram realizadas análises para avaliar o hemograma, níveis de ferro, ácido fólico e vitamina B12. Contudo, as análises não foram conclusivas, estando todos os parâmetros dentro da normalidade, à exceção do teste para anti-EMA, que se revelou positivo. Assim, foi realizada uma biopsia intestinal, apresentando atrofia das vilosidades intestinais e ainda um infiltrado inflamatório. Com um teste serológico e a biopsia compatíveis com o diagnóstico de doença celíaca, o doente foi submetido a uma dieta isenta de glúten e a glossite apresentou remissão logo após o primeiro mês de tratamento (Pastore, Lo Muzio, & Serpico, 2007).

2.5. LÍQUEN PLANO

Caracterizado por lesões atróficas, erosivas e ulcerativas, o líquen plano, é uma doença inflamatória crônica. Afeta a mucosa oral, bem como na pele, manifestando-se com maior frequência na cavidade oral, antes ou depois de ocorrer na pele. É uma doença associada a pacientes com doença celíaca, em alguns estudos (Compilato et al., 2010; Gonçalves et al., 2010; Tosun et al., 2012).

O primeiro caso de reportado foi o de um paciente de sexo feminino, com 70 anos, com resultado de biopsia compatível com líquen plano erosivo. Foram diagnosticadas deficiências nutricionais, em ferro, folatos e vitamina B12. Depois desses resultados, foi efetuada uma biopsia intestinal que se revelou positiva para doença celíaca. Curiosamente, uma dieta a base de alimentos isentos de glúten, cessou as manifestações de líquen plano, em seis meses (Campisi et al., 2007; Pastore et al., 2008).

3. CONCLUSÃO

A crescente prevalência da doença celíaca faz com que os profissionais de saúde devam estar alerta, no sentido de identificar precocemente, tratar e controlar esta condição. As manifestações clínicas são variadas, podendo ser intra e/ou extraintestinais podendo, em alguns casos, ser inexistentes, no caso da forma de apresentação silenciosa. O diagnóstico desta patologia faz-se através de avaliação das manifestações clínicas testes serológicos e biopsia intestinal. O desaparecimento da sintomatologia com a implementação de uma dieta livre de glúten também é também uma importante ferramenta para fazer o diagnóstico clínico.

Quando falamos do tratamento da doença celíaca, apenas podemos referir-nos a uma terapêutica nutricional, uma vez que foi a única, até hoje, que demonstrou ter evidência científica e eficácia. É uma terapêutica que exige a máxima colaboração do paciente e uma equipa multidisciplinar, sendo fundamental encorajar o doente, de forma a conseguir cumprir a restrição que lhe é colocada. É necessário abordar os riscos que o doente celíaco corre se houver contaminação por glúten, podendo surgir complicações. Apesar de haver algumas terapias em estudo e promissoras, uma dieta isenta de glúten é a chave para a remissão de todos os fatores que desencadeiam grande parte das manifestações clínicas associadas a esta doença.

As complicações sistémicas, associadas a DC, como as manifestações orais, a dermatite herpetiforme, a diabetes mellitus e anemias são razão suficiente para que se dê início a um estudo mais aprofundado sobre o tema. Ainda que existam alguns estudos, o universo de portadores de doença celíaca diagnosticados é pouco claro e, por esse motivo, não existem disponíveis terapêuticas alternativas. A Medicina Dentária pode contribuir de forma ativa no diagnóstico desta patologia, tendo em conta a possibilidade de a doença celíaca ser diagnosticada através de uma biopsia da mucosa oral, em detrimento da mucosa intestinal. Como descrito anteriormente, a saliva pode apresentar também um papel importante no diagnóstico, estando os anti-corpos anti-EMA e anti-tTG presentes na sua composição, bem como alterações dos níveis de amílase, IgA e IgM.

Existe uma diversidade de sinais e sintomas orais associados a esta patologia sendo a mais destacada na literatura, a hipoplasia de esmalte, seguida da estomatite aftosa recorrente e a glossite atrófica. Assim, existe uma necessidade acrescida de reconhecer tais alterações, por parte do Médico Dentista, como possíveis sinais de doença celíaca, auxiliando no diagnóstico, uma vez que por vezes podem ser os únicos sinais clínicos desta enteropatia. A importância da detecção precoce da DC faz com que este seja um tema a ser mais desenvolvido e estudado, apostando em mais investigação, nomeadamente em crianças que se encontrem na fase de dentição decídua, bem como relacionar os defeitos na formação de esmalte e a doença celíaca. Existem manifestações orais como a cárie e o líquen plano que requerem mais estudos para a sua compreensão no quadro de DC. Contudo, alguns estudos revelaram melhorias significativas destas manifestações orais logo após o início de uma dieta livre de glúten.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acar, S., Yetkiner, A. A., Ersin, N., Oncag, O., Aydogdu, S., & Arikan, C. (2012). Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: A preliminary study. *Medical Principles and Practice*, 21(2), 129–133. <http://doi.org/10.1159/000331794>
- Aine, L., Mäki, M., Collin, P., & Keyriläinen, O. (1990). Dental Enamel Defects in Celiac Disease. *Journal of Oral Pathology Medicine*, 19, 241–5.
- Anderson, R. P., Degano, P., Godkin, a J., Jewell, D. P., & Hill, a V. (2000). In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nature Medicine*, 6(3), 337–42. <http://doi.org/10.1038/73200>
- Antunes, H., Abreu, I., Nogueiras, A., Sá, C., Gonçalves, C., Cleto, P., ... Lemos, D. (2002). *Primeira determinação de prevalência de doença celíaca numa população portuguesa*. Faculdade de Ciências Médicas UNL.
- Arrieta, M. C., Bistriz, L., & Meddings, J. B. (2006). Alterations in intestinal permeability. *Gut*, 55(10), 1512–1520. <http://doi.org/10.1136/gut.2005.085373>
- Associação Portuguesa de Celíacos. (n.d.). Prevalência e Incidência. Retrieved May 2, 2016, from <http://www.celiacos.org.pt/doenca-celiaca/prevalencia.html>
- Avşar, A., & Kalayci, A. G. (2008). The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turkish Journal of Pediatrics*, 50(1), 45–50.
- Aydemir, S., Tekin, N. S., Aktunç, E., Numanoğlu, G., & Ustündağ, Y. (2004). Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 15(3), 192–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492921>
- Bai, J., Zeballos, E., Fried, M., & Corraza, G. (2013). World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Celiac disease. *World Gastroenterology Organisation*, 48(2), 1–18. <http://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827a6f83>

- Bøhmer, T., & Mowé, M. (2000). The association between atrophic glossitis and protein-calorie malnutrition in old age. *Age and Ageing*, 29(1), 47–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690695>
- Bossu, M., Bartoli, a, Orsini, G., Luppino, E., & Polimeni, a. (2007). Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *European Journal of Paediatric Dentistry : Official Journal of European Academy of Paediatric Dentistry*, 8(1), 31–37.
- Byrd, J. A., Bruce, A. J., & Rogers, R. S. (2003). Glossitis and other tongue disorders. *Dermatologic Clinics*. [http://doi.org/10.1016/S0733-8635\(02\)00057-8](http://doi.org/10.1016/S0733-8635(02)00057-8)
- Campisi, G., Di Liberto, C., Iacono, G., Compilato, D., Di Prima, L., Calvino, F., ... Carroccio, a. (2007). Oral pathology in untreated coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 26(11-12), 1529–1536. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03535.x>
- Caproni, M., Antiga, E., Melani, L., & Fabbri, P. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. <http://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x>
- Carroccio, A., Campisi, G., Iacono, G., Iacono, O. Lo, Maresi, E., Di Prima, L., ... Di Marco, V. (2007). Oral mucosa of coeliac disease patients produces antiendomysial and antitransglutaminase antibodies: The diagnostic usefulness of an in vitro culture system. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 25(12), 1471–1477. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03335.x>
- Catassi, C., Gatti, S., & Lionetti, E. (2015). World perspective and celiac disease epidemiology. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 33(2), 141–6. <http://doi.org/10.1159/000369518>
- Catassi, C., Kryszak, D., Bhatti, B., Sturgeon, C., Helzlsouer, K., Clipp, S. L., ... Fasano, A. (2010). Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Annals of Medicine*, 42(7), 530–8. <http://doi.org/10.3109/07853890.2010.514285>
- Catassi, C., Ratch, I., Fabiani, E., Rossini, M., Bordicchia, F., & Candela, F. (1994). Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*, 343, 200–203.
- Caufield, P. W., Li, Y., & Dasanayake, A. (2005). Dental caries: an infectious and transmissible disease. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 26(5 Suppl 1), 10–6. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70255-8](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70255-8)

- Collin, P. (2005). Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology*. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.021>
- Comino, I., De Lourdes Moreno, M., & Sousa, C. (2015). Role of oats in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11825>
- Compilato, D., Campisi, G., Pastore, L., & Carroccio, A. (2010). The production of the oral mucosa of antiendomysial and anti-tissue-transglutaminase antibodies in patients with celiac disease: a review. *TheScientificWorldJournal*, 10, 2385–2394. <http://doi.org/10.1100/tsw.2010.228>
- Condò, R., Costacurta, M., & Docimo, R. (2013). The anti-transglutaminase auto-antibodies in children's saliva with a suspect coeliac disease: Clinical study. *ORAL and Implantology*, 6(2), 48–54.
- Consensus, N. I. H., & Statements, S. (2004). NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements*, 21(1), 1–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308551>
- Costacurta, M., Maturo, P., Bartolino, M., & Docimo, R. (2010). Oral manifestations of coeliac disease.: A clinical-statistic study. *ORAL & Implantology*, 3(1), 12–9. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3415336&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Da Silva, P. C., de Almeida, P. D. V., Machado, M. A. N., de Lima, A. A. S., Grégio, A. M. T., Trevilatto, P. C., & Azevedo-Alanis, L. R. (2010). Oral manifestations of celiac disease. A case report and review of the literature. *Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H*, 77(b39), 1–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758399>
- Dicke, W. K., Weijers, H. a, & Van De Kamer, J. H. (1953). Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatrica*, 42(1), 34–42. <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1953.tb05563.x>
- Dieterich, W., Laag, E., Schopper, H., Volta, U., Ferguson, a, Gillett, H., ... Schuppan, D. (1998). Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*, 115(6), 1317–1321. [http://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70007-1](http://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70007-1)

- Disease, C. (2014). Celiac Disease and Its Impact on the Oral Health Status – Review of the Literature, 675–681.
- Donat Aliaga, E., Polo Miquel, B., & Ribes-Koninckx, C. (2003). Marcadores serológicos de enfermedad celiaca. *Acta Pediatrica Española*.
- El-Hodhod, M. A.-A., El-Agouza, I. A., Abdel-Al, H., Kabil, N. S., & Bayomi, K. A. E.-M. (2012). Screening for Celiac Disease in Children with Dental Enamel Defects. *ISRN Pediatrics*, 2012, 1–7. <http://doi.org/10.5402/2012/763783>
- Erriu, M., Abbate, G. M., Pili, F. M. G., Novara, F., Orrù, G., Montaldo, C., ... Levrini, L. (2013). Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. *Autoimmune Diseases*, 2013, 389590. <http://doi.org/10.1155/2013/389590>
- F, C. (2012). *Doença Celíaca: Repercussões Bucais e Estudo do Esmate Dental como Marcador da Doença*. Universidade de São Paulo.
- Fasano, A. (2012). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258(1), 25–33. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>
- Feighery, C. (1999). Coeliac disease. *British Medical Journal*, 319(July), 236–239. <http://doi.org/10.1136/bmj.319.7204.236>
- Fejerskov, O. (1997). Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25, 5–12. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1997.tb00894.x>
- Ferguson, a, Arranz, E., & O' Mahony, S. (1993). Clinical and pathological spectrum of coeliac disease - active, silent, latent, potential. *Gut*, 34, 150–151. <http://doi.org/10.1136/gut.34.2.150>
- Field, E. a, & Allan, R. B. (2003). Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(10), 949–962. <http://doi.org/1782> [pii]

- Fincham, A. G., Moradian-Oldak, J., & Simmer, J. P. (1999). The structural biology of the developing dental enamel matrix. *Journal of Structural Biology*, 126(3), 270–99. <http://doi.org/10.1006/jsbi.1999.4130>
- Freeman, H. J. (2013). Non-dietary forms of treatment for adult celiac disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 4(4), 108–12. <http://doi.org/10.4292/wjgpt.v4.i4.108>
- Freire, S., & Carvalho, D. (2012). Papillary atrophy of the tongue and nutritional status. *An Bras Dermatol*, 87(1), 84–89.
- Gonçalves, L. M., Bezerra Júnior, J. R. S., & Cruz, M. C. F. N. Da. (2010). Clinical evaluation of oral lesions associated with dermatologic diseases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(6), 150–156.
- Heredia, C., Castro, F., & Palma, J. (2007). Enfermedad celíaca del adulto. *Rev. Méd. Chile*, 135, 1186–1194.
- Hill, I. D. (2005). What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*, 128(4 SUPPL. 1), 25–32. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.012>
- Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, a., Guandalini, S., ... North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. (2005). Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1–19. <http://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>
- Holmes, G. K., Prior, P., Lane, M. R., Pope, D., & Allan, R. N. (1989). Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut*, 30(3), 333–8. <http://doi.org/10.1136/gut.30.3.333>
- Hu, J. C. C., Chun, Y. H. P., Al Hazzazzi, T., & Simmer, J. P. (2007). Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs*. <http://doi.org/10.1159/000102683>
- JM, A., R, R., D, O., & JC, V. (1997). Dental Enamel Defects in Celiac Patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 6(86), 646–50.

- Kagnoff, M. F. (2006). AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 131(6), 1977–1980. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.003>
- Kupfer, S. S., & Jabri, B. (2012). Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 22(4), 639–660. <http://doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.003>
- Lähteenoja, H., Mäki, M., Viander, M., Toivanen, a, & Syrjänen, S. (2000). Local challenge of oral mucosa with gliadin in patients with coeliac disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 120(1), 38–45. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1905618&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Lerner, A. (2010). New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmunity Reviews*. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.05.002>
- Ludvigsson, J. F., & Green, P. H. (2011). Clinical management of coeliac disease. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 269, pp. 560–571). <http://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02379.x>
- Ludvigsson, J. F., Ludvigsson, J., Ekbom, A., & Montgomery, S. M. (2006). Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: A general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care*, 29(11), 2483–2488. <http://doi.org/10.2337/dc06-0794>
- Malamut, G., Afchain, P., Verkarre, V., Lecomte, T., Amiot, A., Damotte, D., ... Cellier, C. (2009). Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I With Type II. *Gastroenterology*, 136(1), 81–90. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.069>
- Marine, M., Fernandez-Ba??ares, F., Alsina, M., Cortijo, M., Santaolalla, R., Salas, A., ... Esteve, M. (2009). Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World Journal of Gastroenterology*, 15(11), 1331–1338. <http://doi.org/10.3748/wjg.15.1331>
- Marsh, M. N. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, 102(1), 330–354. <http://doi.org/00165085, 15280012>

- Mathus-Vliegen, L., Toouli, J., Fried, M., Khan, A. G., Garisch, J., Hunt, R., ... Riccardi, G. (2012). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Obesity. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(2), 555–561. <http://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318259bd04>
- Megiorni, F., & Pizzuti, A. (2012). HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *Journal of Biomedical Science*, 19(1), 1. <http://doi.org/10.1186/1423-0127-19-88>
- Meresse, B., Ripoche, J., Heyman, M., & Cerf-Bensussan, N. (2009). Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunology*, 2(1), 8–23. <http://doi.org/10.1038/mi.2008.75>
- Molberg, Ø., McAdam, S. N., Körner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L., ... Sollid, L. M. (1998). Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine*, 4(6), 713–717. <http://doi.org/10.1038/nm0798-822>
- Nath, S. K. (2005). Tropical sprue. *Current Gastroenterology Reports*, 7(5), 343–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168231>
- Niewinski, M. M. (2008). Advances in Celiac Disease and Gluten-Free Diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(4), 661–672. <http://doi.org/10.1016/j.jada.2008.01.011>
- Ouaka-Kchaou, A., Ennaifer, R., Elloumi, H., Gargouri, D., Hefaidh, R., Kochlef, A., ... Ghorbel, A. (2008). Autoimmune diseases in coeliac disease: effect of gluten exposure. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 1(3), 169–72. <http://doi.org/10.1177/1756283X08096612>
- Paolantonio, P., & Dromain, C. (2014). *Imaging of Small Bowel, Colon and Rectum*. Springer.
- Pastore, L., Carroccio, A., Compilato, D., Panzarella, V., Serpico, R., & Lo Muzio, L. (2008). Oral manifestations of celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42(3), 224–32. <http://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318074dd98>
- Pastore, L., Lo Muzio, L., & Serpico, R. (2007). Atrophic glossitis leading to the diagnosis of celiac disease. *The New England Journal of Medicine*, 356(24), 2547. <http://doi.org/10.1056/NEJMc070200>

- Philip, R., Patidar, P., Saran, S., Agarwal, P., Arya, T., & Gupta, K. (2012). Endocrine manifestations of celiac disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(Suppl 2), S506–8. <http://doi.org/10.4103/2230-8210.104149>
- Piper, J. L., Gray, G. M., & Khosla, C. (2004). Effect of prolyl endopeptidase on digestive-resistant gliadin peptides in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311(1), 213–219. <http://doi.org/10.1124/jpet.104.068429>
- Polanco, I., & Argüelles martin, F. (1996). *Manual de gastroenterologia pediátrica*. (Cop, Ed.) (2ª ed.). Granada.
- Preeti, L., Magesh, K., Rajkumar, K., & Karthik, R. (2011). Recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*, 15(3), 252–6. <http://doi.org/10.4103/0973-029X.86669>
- Priovolou, C. H., Vanderas, a P., & Papagiannoulis, L. (2004). A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. *European Journal of Paediatric Dentistry: Official Journal of European Academy of Paediatric Dentistry*, 5(2), 102–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198629>
- Procaccini, M., Campisi, G., Bufo, P., Compilato, D., Massaccesi, C., Catassi, C., & Lo Muzio, L. (2007). Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head & Face Medicine*, 3, 25. <http://doi.org/10.1186/1746-160X-3-25>
- Pulido, O. M., Gillespie, Z., Zarkadas, M., Dubois, S., Vavasour, E., Rashid, M., ... Godefroy, S. B. (2009). Chapter 6 Introduction of Oats in the Diet of Individuals with Celiac Disease. A Systematic Review. *Advances in Food and Nutrition Research*. [http://doi.org/10.1016/S1043-4526\(09\)57006-4](http://doi.org/10.1016/S1043-4526(09)57006-4)
- Pyle, G. G., Paaso, B., Anderson, B. E., Allen, D. D., Marti, T., Li, Q., ... Gray, G. M. (2005). Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(7), 687–694. [http://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00366-6](http://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00366-6)

- Rashid, M., Zarkadas, M., Anca, A., & Limeback, H. (2011). Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *The Journal of the Michigan Dental Association*, 93(10), 42–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22073722>
- Rauen, M. S., Camilli, J., Back, V., & Moreira, A. M. (2005). Doença celíaca : sua relação com a saúde bucal Celiac disease ' s relationship with the oral health. *Revista de Nutrição*, 18(2), 271–276.
- Reamy, B. V., Derby, R., & Bunt, C. W. (2010). Common tongue conditions in primary care. *American Family Physician*, 81(5), 627–634. [http://doi.org/10.1016/S1755-0084\(10\)70037-5](http://doi.org/10.1016/S1755-0084(10)70037-5)
- Rewers, M., Liu, E., Simmons, J., Redondo, M. J., & Hoffenberg, E. J. (2004). Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. <http://doi.org/10.1016/j.ecl.2003.12.007>
- Rivera, E., Assiri, a, & Guandalini, S. (2013). Celiac disease. *Oral Diseases*, 19(7), 635–641. <http://doi.org/10.1111/odi.12091>
- Rostom, A., Murray, J. a., & Kagnoff, M. F. (2006). American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 131(6), 1981–2002. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.004>
- Rubio-Tapia, A., & Murray, J. a. (2011). Classification and Management of Refractory Celiac Disease. *Gut*, 59(4), 547–557. <http://doi.org/10.1136/gut.2009.195131.Classification>
- Ruiz, G. E. C., Santana, Y. G. K., Traconis, L. B. P., & Herrera, J. R. (2014). Cronología de la erupción dental. *Revista ADM*, 71(3), 130–135.
- Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H. R., Hadjivassiliou, M., ... Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, 10(1), 13. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
- Scaramuzza, A. E., Mantegazza, C., Bosetti, A., & Zuccotti, G. V. (2013). Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. *World Journal of Diabetes*, 4, 130–4. <http://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.130>

- Schyum, A. C., & Rumessen, J. J. (2013). Serological testing for celiac disease in adults. *United European Gastroenterology Journal*, 1(5), 319–25. <http://doi.org/10.1177/2050640613502788>
- Sedghizadeh, P. P., Shuler, C. F., Allen, C. M., Beck, F. M., & Kalmar, J. R. (2002). Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: A report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 94(4), 474–478. <http://doi.org/10.1067/moe.2002.127581>
- Shan, L., Marti, T., Sollid, L. M., Gray, G. M., & Khosla, C. (2004). Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: implications for coeliac sprue. *The Biochemical Journal*, 383(Pt 2), 311–8. <http://doi.org/10.1042/BJ20040907>
- Siegel, M., Garber, M. E., Spencer, A. G., Botwick, W., Kumar, P., Williams, R. N., ... Adelman, D. C. (2012). Safety, tolerability, and activity of ALV003: Results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(2), 440–450. <http://doi.org/10.1007/s10620-011-1906-5>
- Simmer, J. P., & Hu, J. C. (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of Dental Education*, 65(9), 896–905. [http://doi.org/10.1016/0300-5712\(88\)90052-8](http://doi.org/10.1016/0300-5712(88)90052-8)
- Strassler, H. E. (2015). Recurrent Aphthous Stomatitis. <http://doi.org/10.1177/10454411980090030401>
- Sugai, E., Nachman, F., Vásquez, H., González, A., Andrenacci, P., Czech, A., ... Bai, J. (2010). Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Elsevier*, 42(5), 352–8.
- Tosun, M. S., Ertekin, V., Sümbüllü, M. A., Selimoğlu, M. A., Kara, M., & Kiliç, N. (2012). Oral findings in Children with Celiac Disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(4), 613–617. <http://doi.org/10.3906/sag-0909-286>
- Troncone, R., Ivarsson, A., Szajewska, H., & Mearin, M. L. (2008). Review article: Future research on coeliac disease - A position report from the European multistakeholder platform on coeliac disease (CDEUSSA). *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03668.x>

- Villanacci, V., Ceppa, P., Tavani, E., Vindigni, C., & Volta, U. (2011). Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*, 43(SUPPL. 4). [http://doi.org/10.1016/S1590-8658\(11\)60594-X](http://doi.org/10.1016/S1590-8658(11)60594-X)
- Villous, C., Gwillim, E. C., & Bowyer, B. a. (2013). Intestinal Pseudo-Obstruction and Total Villous Atrophy of the Terminal Ileum : An Unusual Presentation of Untreated Celiac Disease, 1(1), 22–24. <http://doi.org/10.14309/crj.2013.10>.
- Volta, U., & Villanacci, V. (2011). Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cellular & Molecular Immunology*, 8(2), 96–102. <http://doi.org/10.1038/cmi.2010.64>
- Wang, H., & Kotler, D. P. (2014). HIV enteropathy and aging: gastrointestinal immunity, mucosal epithelial barrier, and microbial translocation. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9(4), 309–16. <http://doi.org/10.1097/COH.0000000000000066>
- Weile, B., Hansen, B. F., Hägerstrand, I., Hansen, J. P., & Krasilnikoff, P. a. (2000). Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 108(5), 380–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10937777>
- Wierink, C. D., Van Diermen, D. E., Aartman, I. H. A., & Heymans, H. S. A. (2007). Dental enamel defects in children with coeliac disease. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 17(3), 163–168. <http://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2006.00816.x>